

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 11255636
PUBLICATION DATE : 21-09-99

APPLICATION DATE : 06-03-98
APPLICATION NUMBER : 10073544

BEST AVAILABLE COPY

APPLICANT : LION CORP;

INVENTOR : TOKIDA FUMIHIKO;

INT.CL. : A61K 31/045 A61K 7/00 A61K 7/06 A61K 7/16 A61K 7/48 A61K 7/50

TITLE : BLOOD CIRCULATION PROMOTER

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a blood circulation promoter having excellent blood circulation promotive effect and good feeling when used, and usable as a formulation in compositions for oral cavity, medicines, cosmetics and the like, by including carvacrol and/or thymol as active ingredient(s).

SOLUTION: This blood circulation promoter is obtained by including (A) (i) carvacrol and/or (ii) thymol, and (B) as necessary, another blood circulation promotive ingredient (e.g. garlic extract) in the weight ratio A/B of (10:1) to (1:10); wherein the ingredients (i) and (ii) can be afforded as fractions or isolated articles from plants containing the same, or as synthetic products. These plants include *Mosla angustifolia* belonging to the family Labiatae (Japanese name: *Mosla chinensis*), *Eupatorium hecatanthum* belonging to the family Compositae, *Tilia miqueliana* (linden) belonging to the family Tiliaceae, and *Zingiber officinale* (ginger) belonging to the family Zingiberaceae.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-255636

(43) 公開日 平成11年(1999) 9月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/045	A B N	A 6 1 K 31/045	A B N
7/00		7/00	C
			W
			K
7/06		7/06	

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 7 頁) 最終頁に続く

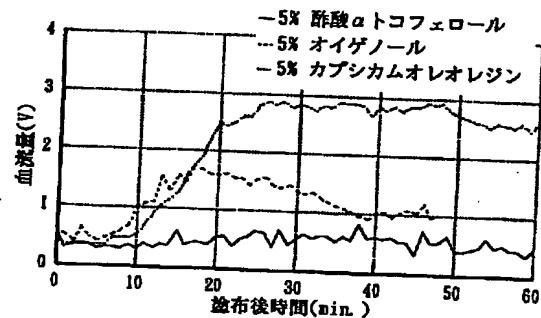
(21) 出願番号	特願平10-73544	(71) 出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所1丁目3番7号
(22) 出願日	平成10年(1998) 3月6日	(72) 発明者	常田 文彦 東京都墨田区本所1丁目3番7号 ライオン株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 小島 隆司 (外1名)

(54) 【発明の名称】 血流促進剤

(57) 【要約】

【解決手段】 カルバクロール及び／又はチモールを有効成分として含有してなることを特徴とする血流促進剤。

【効果】 本発明の血流促進剤は、末梢血流低下による局所組織の代謝障害を改善して優れた血流促進効果を発揮し、しかも香りや刺激などの使用上の問題が少なく使用感にも優れたもので、口腔用組成物、医薬品、化粧品、育毛剤、浴用剤、外用剤等に配合して、歯周疾患、皮膚のくすみ、脱毛、肩こり、筋肉痛等の改善などに使用できる。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 カルバクロール及び／又はチモールを有効成分として含有してなることを特徴とする血流促進剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた血流促進効果を有し、口腔用組成物、医薬品、化粧品等に好適に配合、使用することができる血流促進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】一般に血流量は血管内径の4乗に比例するといわれており、動脈、特に細動脈の内径の狭小化は、支配領域の長期にわたる動脈血供給不全を招く。この動脈血供給不全は、局所組織の代謝障害（萎縮、変性、壊死）を起こし、口腔内においては歯周疾患、皮膚では「くすみ」、頭髮では脱毛、その他肩こり、筋肉痛などの障害として現れる。

【0003】そこで、これらの血流促進障害を改善するものとして、様々な製剤が開発されている。具体的には、血流を改善するものとしてビタミンE（トコフェロール）やカロベプタイドを配合した歯磨（特公昭45-23636号公報）、歯周疾患の予防・治療用としてヒノキ、西洋トチノキ、アルニカ等の植物の溶媒抽出物とカロベプタイドとを併用した口腔用組成物（特開昭57-82307号公報）が提案されている。また、植物精油成分の血流促進剤としてケイヒアルデヒド等のシンナモイル型化合物（特開平7-258074号公報）、アセチルオイゲノール等のオイゲノール誘導体（特開平9-241116号公報）も提案されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、トコフェロールやカロベプタイドは、血流促進効果が十分満足できるものとは言い難く、また、シンナモイル型化合物やオイゲノール誘導体は、香りが強いという問題がある。更に、カプサイシンも血流促進効果を有することが知られているが、このカプサイシンは、刺激が強いという欠点があった。従って、上記のような問題が少なく、より高い血流促進効果を発揮し得る高品質の血流促進剤の開発が望まれる。

【0005】本発明は、上記事情に鑑みなされたもので、優れた血流促進効果を有し、使用感の良好な血流促進剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段及び発明の実施の形態】本発明者は、上記目的を達成するため鋭意検討を重ねた結果、香料等として公知のカルバクロール及びチモールが、意外にも末梢血流低下による局所組織の代謝障害を改善して高い血行促進効果を発揮すること、それ故、カルバクロール及び／又はチモールの血行促進の有効成分とすることにより、優れた血流促進効果を有し、しかも

香りや刺激などの使用上の問題が少なく、使用感も良好で、口腔用組成物、医薬品、化粧品等に配合、使用できる血流促進剤が得られることを知見し、本発明をなすに至った。

【0007】なお、カルバクロール、チモールは、上記したように香料成分として利用されているほか、抗菌力を有するため殺菌剤、防腐剤、保存料として一般に用いられ、また美白剤の有効成分としても知られている（特開平9-249544号公報）。しかし、このカルバクロール及びチモールが上記のような優れた血行促進効果を有することは未だ知られておらず、このことは本発明者により初めて見出されたものである。

【0008】従って、本発明は、カルバクロール及び／又はチモールの有効成分とすることを特徴とする血流促進剤を提供する。

【0009】以下、本発明につき更に詳細に説明すると、本発明の血流促進剤の有効成分であるカルバクロール及びチモールは、これら成分を含む植物からの分画物や単離品として、あるいは合成品として得ることができる。

【0010】この場合、カルバクロール及びチモールの植物からの分画物や単離品として得る場合は、例えばカルバクロールやチモールを含む植物を公知の方法で分画してオレオレジンや精油を得たり、更に公知の方法で分画して単離品を得ることができる。

【0011】カルバクロールやチモールを含む植物としては、具体的に下記植物などを挙げることができる。

シソ科：Monarda（モナルダ）属 *M. citriodora*（シトリオドラ）、*M. punctata*（ブンクタタ）

Mosla（モスラ）属 *M. angustifolia*（アングスティフォリア）日本名ホソバヤマジソ、*M. chinensis*（キネンシス）タイワンホソバヤマジソ、*M. lysimachiiiflora*（リジマキイフロラ）オウバナノタイワンヒメジソ、*M. grosserata*（グロセラタ）ヒメジソ、*M. hadai*（ハダイ）オオヤマジソ、*M. japonica*（ジャポニカ）ヤマジソ、*M. leucantha*（レウカンタ）シロバナヤマジソ

Orthodon（オルソドン）属 *O. hirtum*（ヒルツム）シラゲヒメジソ、*O. pseudohirtum*（ブソイドヒルツム）シラヒゲヒメジソモドキ、*O. goshizanense*（ゴシザネンセ）タイワンヒカゲヒメジソモドキ、*O. kantonense*（カントネンセ）カントンヒメジソ、*O. taikeiense*（タイケイエンセ）タイワンヒカゲヒメジソ
Ocimum（オシムム）属 *O. gratissimum*（グラティシムム）、*O. viride*（ビリデ）
Coridothymus（コリドシムス）属 *C. capitatus*（カピタツス）

Origanum (オリガナム) 属 O. hirtum (ヒルツム), O. majorana (マジョナラ) マジョラム, O. vulgare (ブルガレ) オレガノ
 Satureia (サトゥレイア) 属 S. hortensis (ホルテンシス) キダチハッカ, S. montana (モンタナ), S. cuneifolia (クネイフォリア), S. obovata (オボバタ), S. thymbra (シンブラ)
 Thymus (シムス) 属 T. virginicus (ビルギニクス), T. vulgaris (ブルガリス) タイム, T. serpyllum (セルピルム)
 Plectranthus (プレクトランサス) 属 P. tenuiflorus (テヌイフロルス)
 Coleus (コレウス) 属 C. aromaticus (アロマティクス)
 Melissa (メリサ) 属 M. officinalis (オフィシナリス) セイヨウヤマハッカ
 Elsholtzia (エルショルチア) 属 E. splendens (スプレndenシス)
 Micromeria (ミクロメリア) 属 M. carminea (カルミネア)
 Lavandula (ラバンドゥラ) 属 L. multifida (マルチフィダ)
 セリ科: Carum (カルム) 属 C. ajowan (アジョワン)
 Trachyspermum (トラキスベルムム) 属 T. anmi (アンミ) Coriandrum (コリアンドルム) 属 C. sativum (サティブム) コリアンダー
 キク科: Artemisia (アルテミシア) 属 A. annua (アンヌア) クソニンジン, A. chamaemelifolia (カマエメリフォリア)
 Eupatorium (エウバトリウム) 属 E. hecatanthum (ヘカタンスム)
 Spilanthes (スピランセス) 属 S. acmella (アクメラ) キバナオランダセンニチ
 Tagetes (タゲテス) 属 T. erecta (エレクタ) アフリカンマリーゴールド
 Achillea (アキレア) 属 A. wilhelmsii (ウィルヘルムシイ)
 クマツヅラ科: Lippia (リビア) 属 L. grandiflora (グランディフロラ)
 Verbena (ベルベナ) 属 V. officinalis (オフィシナリス) クマツヅラ
 ミカン科: Triphasia (トリファシア) 属 T. trifolia (トリフォリア) レモンチン
 シナノキ科: Tilia (チリア) 属 T. miqueliana (ミクエリアナ) ボダイジュ
 ショウガ科: Zingiber (ジンギベル) 属 Z. officinale (オフィシナレ) ショウガ

【0012】本発明において、カルバクロール及びチモールの性状に特に制限はなく、例えばオレオレジンや精油等の液状でも、チモールの場合、結晶、粉末状であってもよく、また、必要に応じて上記有効成分をエタノール等の溶媒に溶解して所望の濃度としたものを使用することもできる。

【0013】本発明の血流促進剤は、有効成分として上記カルバクロール及び／又はチモールを使用するもので、カルバクロール及びチモールそれぞれを単独で配合しても、カルバクロール及びチモールを組み合わせ使用してもよい。

【0014】また、本発明では、有効成分として上記カルバクロール及び／又はチモールと共にその他の既存の血流促進成分を併用して配合することができ、このように他の血流促進成分を併用することにより、より強い血流促進効果を発揮することができる。

【0015】ここで、他の血流促進成分としては、例えばシンナモイル型化合物、オイゲノール誘導体、カプサイシン、ジゲロール、センブリエキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、トコフェロール等を挙げることができる。なお、上記他の血流促進成分の配合割合は、カルバクロール及び／又はチモールと他の血流促進成分とが重量比で、特に10:1~1:10となる範囲が好ましい。

【0016】本発明の血流促進剤は、例えば口腔用組成物、化粧品、医薬品、育毛剤、浴用剤、外用剤などに配合して使用することができる。

【0017】この場合、本発明の血流促進剤の配合量は、その血流促進有効成分量が配合する製剤全体の0.01~10% (重量%, 以下同様)、特に0.1~5%となる範囲が好ましく、配合量が0.01%に満たないと満足な血流促進効果が発揮されない場合があり、10%を超えると配合する製剤の安定性や香味を損なう場合がある。

【0018】本発明の血流促進剤を口腔用組成物、医薬品、化粧品、育毛剤、浴用剤、外用剤等に配合する場合、これら製剤には、通常その製剤に使用されている成分を用いることができ、これら任意成分の添加量は、本発明の効果を妨げない範囲で通常量とすることができる。

【0019】

【発明の効果】本発明の血流促進剤は、末梢血流低下による局所組織の代謝障害を改善して優れた血流促進効果を発揮し、しかも香りや刺激などの使用上の問題が少なく使用感にも優れたもので、口腔用組成物、医薬品、化粧品、育毛剤、浴用剤、外用剤等に配合して、歯周疾患、皮膚のくすみ、脱毛、肩こり、筋肉痛等の改善などに使用できる。

【0020】

【実施例】以下、実施例及び比較例、配合例を挙げて本

発明を具体的に説明するが、本発明は下記実施例に限定されるものではない。なお、下記の例において%はいずれも重量%である。

【0021】〔実施例、比較例〕レーザー・ドブラー血流測定装置（PERIFLUX PF1b、スウェーデン・ペリメッド社製）を用い、図1（比較例）及び図2（実施例）に示すサンプルをエタノールに5%溶解し、前腕内側の皮膚に貼り付けたグローブホルダー中に10 μ l滴下後、血流量変化を経時的に観察した。計測値はAD変換し、コンピュータに取り込み、1分間毎の平均値をプロットした。結果をグラフとして図1、2に示す。

＊す。

【0022】図1、2の結果より、カルバクロールは約6倍、チモールは約3倍に血流を促進したが、酢酸 α -トコフェロールには活性が認められなかった。オイゲノール、カプシカムオレオレジンには血流促進効果を有しているが、それぞれ香り、刺激が強く感じられた。

【0023】また、血流測定時の各サンプルの香りの強さ及び皮膚刺激感の強さを表1に示す。

【0024】

【表1】

		香りの強さ	刺激感の強さ
実施例	カルバクロール	+	+
	チモール	+	+
比較例	酢酸 α -トコフェロール	-	-
	オイゲノール	+++	++
	カプシカムオレオレジン	+	+++

香りの強さの評価：血流測定用サンプル溶液（有効成分5%のエタノール溶液）を濾紙に浸し、次の基準で官能評価した。

+++ 非常に強い香り
++ 強い香り
+ かすかな香り
- 香りなし

※溶液（有効成分5%のエタノール溶液）滴下部位の痛みを次の基準で評価した。

+++ 刺すような痛み
++ 強い痛み
+ かすかな痛み
- 痛みなし

【0025】

刺激感の強さの評価：血流測定開始20分後のサンプル※

〔配合例1〕 練歯磨

沈降性シリカ	25.00%
グリセリン	25.00
ソルビット	15.00
キシリトール	10.00
モノラウロイルデカグリセリンエステル	1.00
ミリスチン酸ジエタノールアミド	2.00
香料	1.00
サッカリンナトリウム	0.20
カルバクロール	2.00
水	残
計	100.00%

【0026】

〔配合例2〕 洗口液

エタノール	20.00%
香料	1.00
ポリオキシエチレン	
硬化ヒマシ油（EO=60）	0.30
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.10
サッカリンナトリウム	0.05
チモール	0.80

水	残
計	100.00%

【0027】

〔配合例3〕 口腔用軟膏

流動パラフィン	15.00%
セタノール	10.00
グリセリン	20.00
ポリオキシエチレンソルビタン	
脂肪酸エステル (EO=10)	5.00
香料	0.50
サッカリンナトリウム	0.10
カルバクロール	1.00
水	残
計	100.00%

【0028】

〔配合例4〕 キャンディ

砂糖	50.00%
水飴	33.00
クエン酸	2.00
香料	0.20
カルバクロール	0.50
チモール	0.50
水	残
計	100.00%

【0029】

〔配合例5〕 チューインガム

砂糖	53.00%
ガムベース	20.00
グルコース	10.00
水飴	16.00
香料	0.50
チモール	0.50
計	100.00%

【0030】

〔配合例6〕 化粧水

グリセリン	5.00%
エタノール	7.00
ポリオキシエチレンソルビタン	
モノラウレート (EO=20)	4.00
香料	0.20
チモール	0.50
水	残
計	100.00%

【0031】

〔配合例7〕 化粧用クリーム

ステアリン酸	2.00%
ステアリルアルコール	7.00
ポリオキシエチレンセチル	
エーテル (EO=25)	4.00
プロピレングリコール	8.00

9

10

水添ラノリン	2.00
2-オクチルドデシルアルコール	6.00
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.00
スクワラン	5.00
香料	0.50
カルバクロール	1.00
水	残
計	100.00%

【0032】

〔配合例8〕 ヘアトニック

グリセリン	5.00%
エタノール	60.00
ポリオキシエチレン	
硬化ヒマシ油 (EO=60)	1.00
チモール	1.00
水	残
計	100.00%

【0033】

〔配合例9〕 浴用剤

硫酸ナトリウム	46.00%
炭酸水素ナトリウム	13.00
炭酸ナトリウム	13.00
リンゴ酸	26.00
ポリエチレングリコール	1.00
香料	0.50
カルバクロール	0.50
計	100.00%

【0034】

〔配合例10〕 消炎鎮痛リニメント剤

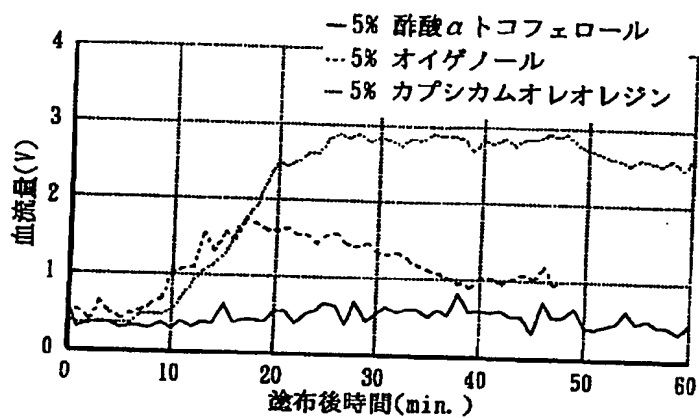
エタノール	45.00%
インドメタシン	1.00
ポリオキシエチレン	
ラウリルエーテル (EO=21)	1.00
アジピン酸イソプロピル	5.00
1,3-ブタンジオール	10.00
チモール	1.00
水	残
計	100.00%

【図面の簡単な説明】

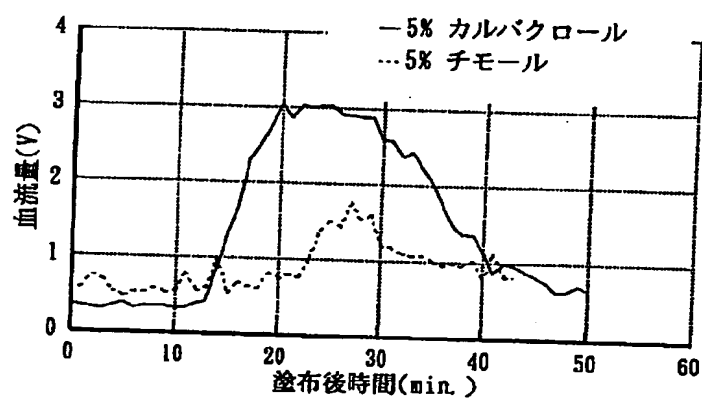
【図2】実施例におけるサンプルの血流測定結果を示す

【図1】比較例におけるサンプルの血流測定結果を示す 40 グラフである。
 グラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A 6 1 K 7/16
7/48
7/50

識別記号

F I

A 6 1 K 7/16
7/48
7/50

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.